

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/EP04/014556

International filing date: 22 December 2004 (22.12.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: IT  
Number: MI2003A002582  
Filing date: 23 December 2003 (23.12.2003)

Date of receipt at the International Bureau: 22 March 2005 (22.03.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse



# *Ministero delle Attività Produttive*

*Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività*

*Ufficio Italiano Brevetti e Marchi*

*Ufficio G2*



**Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per:  
INVENZIONE INDUSTRIALE N. MI 2003 A 002582.**

*EP/04/14556*

Si dichiara che l'unità copia è conforme ai documenti originali  
depositati con la domanda di brevetto sopra specificata, i cui dati  
risultano dall'accluso processo verbale di deposito.

ROMA li.....**2.0.GEN.2005**...

IL FUNZIONARIO

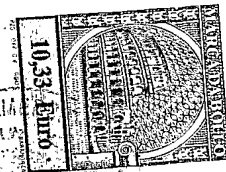
*Paola Giuliano*  
.....  
Dr.ssa Paola Giuliano

## AL MINISTERO DELLE ATTIVITÀ PRODUTTIVE

UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO

MODULO A



## A. RICHIEDENTE (I)

1) Denominazione **LYOGEN LIMITED**  
Residenza **Nicosia (Cipro) - CY** codice \_\_\_\_\_  
2) Denominazione \_\_\_\_\_  
Residenza \_\_\_\_\_ codice \_\_\_\_\_

## B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.

cognome nome **Bianchetti Giuseppe ed altri** cod. fiscale \_\_\_\_\_  
denominazione studio di appartenenza **Bianchetti Bracco Minoja s.r.l.**  
via **Rossini** n. **8** città **Milano** cap **20122** (prov) **MI**

## C. DOMICILIO ELETTIVO destinatario

via \_\_\_\_\_ n. \_\_\_\_\_ città \_\_\_\_\_ cap \_\_\_\_\_ (prov) \_\_\_\_\_

## D. TITOLO

classe proposta (sez/cl/scl) \_\_\_\_\_ gruppo/sottogruppo \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

**"Ibandronato monosodico amorfo"**

## ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO:

SI ☐ NO ☒

SE ISTANZA: DATA \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

N° PROTOCOLLO \_\_\_\_\_

## E. INVENTORI DESIGNATI

cognome nome

cognome nome

1) **Grassi Simona** 3) \_\_\_\_\_  
2) **Volante Anna** 4) \_\_\_\_\_

## F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione

tipo di priorità

numero di domanda

data di deposito

allegato  
S/R

1) \_\_\_\_\_  
2) \_\_\_\_\_

## G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA COLTURE DI MICROORGANISMI, denominazione

## H. ANNOTAZIONI SPECIALI

Il rappresentante pur informato del contenuto  
della circolare n. 423 del 01/03/2001 effettua  
il deposito con riserva di lettera di incarico.

## DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

N. es.

Doc. 1) **1** **PROV** n. pag. **105** riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare) ....  
Doc. 2) **0** **PROV** n. tav. \_\_\_\_\_ disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare) .....  
Doc. 3) **0** **RIS** lettera d'incarico, procura o riferimento procura generale .....  
Doc. 4) **0** **RIS** designazione inventore .....  
Doc. 5) **0** **RIS** documenti di priorità con traduzione in italiano .....  
Doc. 6) **0** **RIS** autorizzazione o atto di cessione .....  
Doc. 7) **0** nominativo completo del richiedente

8) attestati di versamento, totale Euro

**Centosessantadue/69#**

obbligatorio

COMPILATO IL **23/12/2003**

FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE(I)

**Bracco Mauro**CONTINUA SI/NO **NO**DEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO **SI**

## SCIOGLIMENTO RISERVE

Data

N° Protocollo

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_



## SCIOGLIMENTO RISERVE

Data

N° Protocollo

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

CAMERA DI COMMERCIO IND. ART. E AGR. DI **MILANO** **milano** codice **15**

VERBALE DI DEPOSITO

NUMERO DI DOMANDA

**MIA2003 2582**

Reg. A.

L'anno

**DUEMILATRE**

il giorno

**VENTITRE**

del mese di

**DICEMBRE**

il(i) richiedente(i) sopraindicato(i) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda/corredata di n.

**00** fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto sopraportato.

## I. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

IL DEPOSITANTE

**Danielle Joda**timbro  
dell'Ufficio

L'UFFICIALE ROGANTE

**M. Cortonesi**

RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE, DESCRIZIONE E RIVENDICAZIONE

NUMERO DOMANDA

MI 2003 A002.582 REG. A

DATA DI DEPOSITO

23/12/03

NUMERO BREVETTO

DATA DI RILASCIO

/ /

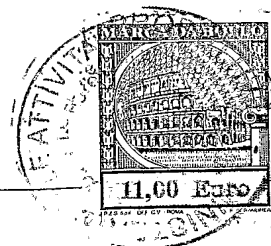
D. TITOLO

"Ibandronato monosodico amorfo"

L. RIASSUNTO

Si descrive un sale monosodico dell'acido ibandronico in forma amorfa.

M. DISEGNO



7184 M Descrizione del brevetto per invenzione industriale avente per titolo:

FM/mc **"IBANDRONATO MONOSODICO AMORFO"**

a nome : **LYOGEN LIMITED**

con sede in: Nicosia (Cipro)



\* \* \*

MI 2003 A 0 0 2 5 8 2

La presente invenzione ha per oggetto il sale monosodico dell'acido ibandronico in forma amorfa, composizioni farmaceutiche che lo contengono e un processo per la sua preparazione.

L'ibandronato monosodico è un noto farmaco appartenente alla classe dei difosfonati ed è utilizzato in terapia come inibitore del riassorbimento osseo, in particolare per il trattamento e la prevenzione di osteoporosi, ipercalcemia associata a forme neoplastiche, morbo di Paget e patologie correlate.

Sono note due forme cristalline, una anidra [RN = 138844-81-2] e una monoidrata [RN = 138926-19-9].

La preparazione dell'acido ibandronico e dei suoi sali è descritta in US 4927814 e DE 3623397.

Si è ora trovato che l'ibandronato monosodico amorfo risulta particolarmente vantaggioso per l'uso farmaceutico. In particolare, le preparazioni farmaceutiche per uso orale che lo contengono risultano maggiormente biodisponibili delle attuali formulazioni presenti sul mercato.

Il composto oggetto dell'invenzione in forma amorfa può essere ottenuto con metodi convenzionali. Ad esempio, l'acido ibandronico viene salificato con idrossido, carbonato o bicarbonato di sodio, preferibilmente idrossido di sodio, a dare una soluzione acquosa che, dopo eventuale

filtrazione, viene sottoposta a processi di liofilizzazione. Alternativamente alla liofilizzazione, si può utilizzare la tecnica nota con il termine di spray-drying. L'ibandronato monosodico così ottenuto si presenta come polvere amorfa con contenuto di acqua inferiore al 3-4%, di norma inferiore al 2%. Le condizioni di liofilizzazione e di spray-drying (concentrazioni, temperature, tempi, pressioni) non sono critiche e possono essere determinate sulla base dell'impianto impiegato.

Tipiche condizioni operative sono riportate negli esempi più sotto riportati e possono essere variate entro intervalli ampi, ad esempio  $\pm 20-30\%$  dei valori numerici indicati.

L'ibandronato monosodico amorfo così ottenuto può quindi essere formulato in composizioni farmaceutiche convenzionali, in particolare adatte alla somministrazione orale. I dosaggi sono del tutto analoghi a quelli delle formulazioni già comunemente disponibili e possono essere eventualmente ridotti in virtù della migliorata biodisponibilità del sale dell'invenzione.

L'invenzione è illustrata in maggior dettaglio nei seguenti esempi.

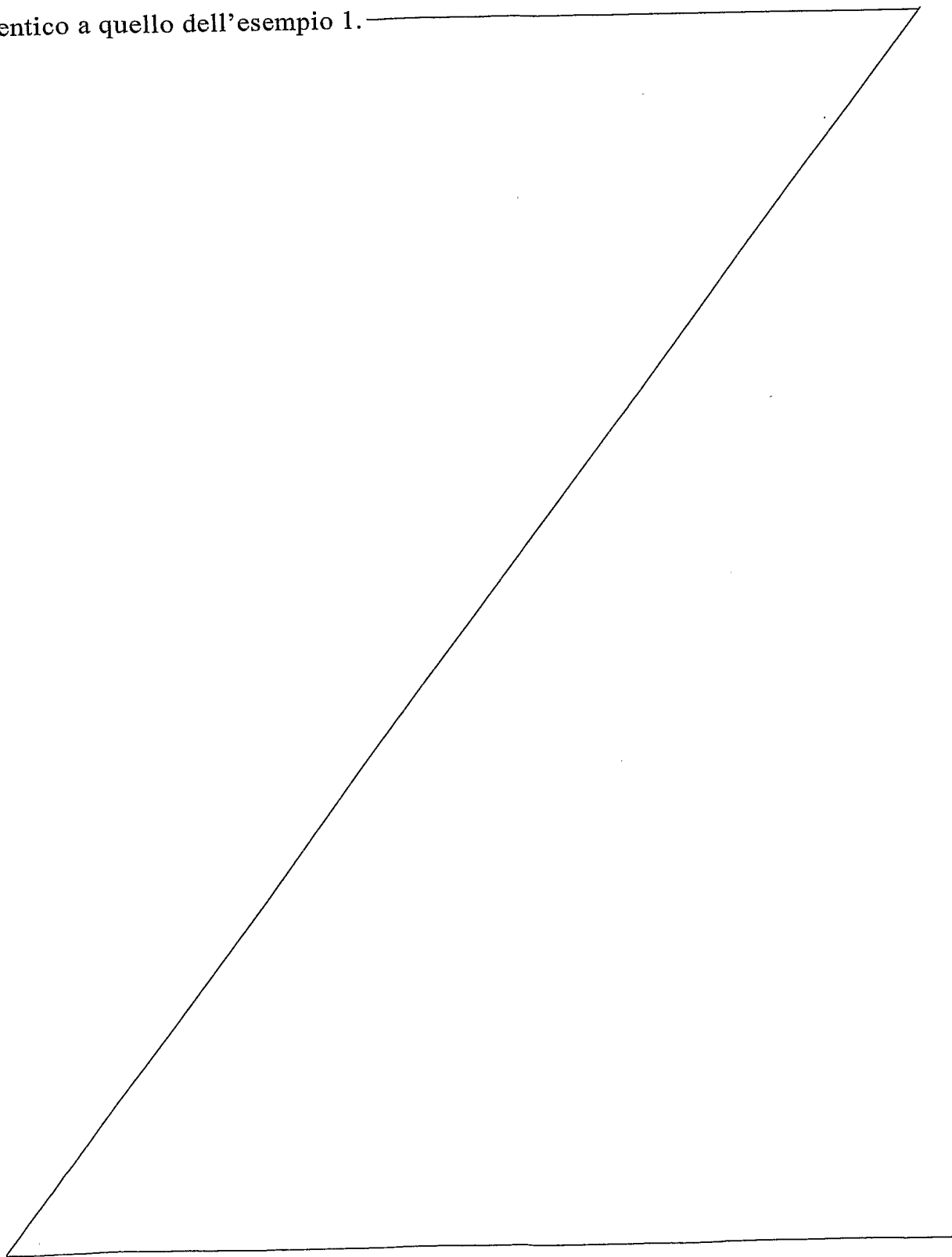
#### **Esempio 1**

10 g di acido ibandronico sono sospesi in 200 ml di acqua. Si aggiunge NaOH 1M fino a pH 4,3-4,4 ottenendo una soluzione limpida che è filtrata attraverso filtro da 0,22 micron, congelata a  $-40^{\circ}\text{C}$  e liofilizzata ( $< 100$  mbar,  $0-40^{\circ}\text{C}$ ) a dare ibandronato monosodico amorfo con un contenuto di acqua  $< 2\%$ .

#### **Esempio 2**

10 g di acido ibandronico sono sospesi in 200 ml di acqua. Si aggiunge NaOH 1M fino a pH 4,3-4,4 ottenendo una soluzione limpida che viene

filtrata attraverso filtro da 0,22 micron ed inviata sotto pressione nello spray-drier (T. ugello = 180-200°C). Si ottiene ibandronato monosodico amorfo identico a quello dell'esempio 1.



## RIVENDICAZIONI

1. Sale monosodico dell'acido ibandronico in forma amorfa.
2. Sale secondo la rivendicazione 1 con contenuto di acqua inferiore al 2% in peso.
3. Composizioni farmaceutiche contenenti il sale delle rivendicazioni 1 o 2 in miscela con adatti eccipienti.
4. Processo per la preparazione del sale delle rivendicazioni 1 o 2 che comprende la salificazione dell'acido ibandronico con idrossido, carbonato o bicarbonato di sodio in soluzione acquosa e la successiva liofilizzazione o "spray-drying" della soluzione acquosa ottenuta.

Milano, 23 dicembre 2003

Il Mandatario  
(Bracco Mauro)  
di Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.

